

ANNÉE 1940

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Taghi RAVAZI

Né le 15 Mars 1905, à Hamadan (Iran)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ÉRYTHRÉMIE ET DE SON TRAITEMENT
PAR LA PHENYLHYDRAZINE

Travail du Service de Monsieur le Professeur H. BENARD
(Hôtel-Dieu)

Président de thèse : H. BENARD Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Taghi RAVAZI

Né le 15 Mars 1905, à Hamadan (Iran)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ÉRYTHRÉMIE ET DE SON TRAITEMENT
PAR LA PHENYLHYDRAZINE**

**Travail du Service de Monsieur le Professeur H. BENARD
(Hôtel-Dieu)**

Président de thèse : H. BENARD Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
Hygiène et clinique de la première enfance	RATHERY.
Clinique des maladies des enfants.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des ma-	NOBECOURT.
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi-	LAIGNEL-LAVASTINE
litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
Clinique ophtalmologique.....	J. ENCRMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	MOCQUOT.
pédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Assistance Médico-Sociale.....	N...
Professeurs sans chaire.....	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BENARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Pathologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOU.
 Pathologie médicale..... LAROCHE GU.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMARIE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUE.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT UT.
 Médecine légale..... PIÉDELÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOT H.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VALLERY-
RADOT.
SEZARY.

Clinique
médicale

MM.

BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique
chirurgicale

MM.

ECALLE
METZGER

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Education physique.....
Radiologie clinique.....
Stomatologie.....
Puériculture.....

CHAILLEY-BERT, agrégé.
LEDoux-LEBARD.
RUPPE.
WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A SA MAJESTE IMPERIALE

REZA SHAH PAHLAVI

Rénovateur de toute une civilisation, à qui l'Iran moderne doit son essor dans le progrès et la lumière spirituelle.

A MES CHERS PARENTS

*A qui je dois tout dans la
vie.*

A MA BELLE-MERE

*Avec toute mon affection fi-
liale.*

A MA FEMME

Bien-Aimée.

A MES FRERES

ET MA CHERE PETITE SŒUR CHAMSY

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. TIXIER

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui avec une grande bien-
veillance a guidé nos premiers
pas en Médecine.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Dont l'enseignement haute-
ment éclairé restera le guide
à travers notre carrière médi-
cale.*

(In memoriam)

A SON EXCELLENCE YAHYA GARAGOZLOU

Ministre de l'Instruction Publique

*Qui a consacré sa vie en
donnant le meilleur de lui-même
à la création de l'ensei-
gnement rationnel en Iran.*

(In memoriam)

A MON AMI HASSAN GARAGOZLOU

*Toujours vivant dans le
cœur de ceux qui l'ont connu.*

A SON EXCELLENCE ALI REZA GARAGOZLOU

*Qui, par sa haute culture et
son sens élevé de l'amitié, a
su graver en nous l'image de
l'idéal moral.*

A MON GRAND AMI TAGHI GARAGOZLOU

*Dont la vive amitié, la pers-
picacité et la justesse de vue,
nous ont dicté les meilleurs
conseils.*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BENARD

Professeur de Pathologie Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a suggéré le sujet
de cette thèse et guidé dans sa
réalisation. Qu'il veuille bien
accepter l'hommage de notre
profonde gratitude.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de clinique chirurgicale à l'Hôpital Cochin
Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'il trouve ici toute notre
gratitude ainsi que notre atta-
chement pour la sollicitude in-
lassable dont il a bien voulu
nous honorer.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WILMOTH

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

*Avec toute notre reconnais-
sance et notre gratitude.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MENEGAUX

Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de notre pro-
fonde reconnaissance pour le
bienveillant accueil qu'il nous
a toujours réservé.*

INTRODUCTION

L'érythrémie, ou polyglobulie essentielle, ou maladie de Vaquez, a été signalée pour la première fois par cet auteur en 1892 (le 9 mai 1892, à la Société de Biologie de Paris, sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante). L'observation d'un homme de 40 ans, ancien combattant de 1870, ainsi que l'analyse minutieuse des signes décelés chez ce dernier, permirent à Vaquez d'individualiser cette entité morbide qui porte à juste titre son nom depuis 1905, date à laquelle Watson de Birmingham, publiait sa première observation sur l'érythrémie (Polycytaemie Vera, Vaquez's disease Birmingham, M. Rev. 1905-683-684).

Osler, publiant en 1904, les observations relatives à cette maladie, avait omis de signaler le nom de Vaquez, et ce n'est qu'en 1908, qu'il reconnut, en même temps que la similitude de ses observations avec celles de Vaquez, l'antériorité qui revenait à ce dernier.

Le malade observé par Vaquez, présentait une cyanose associée à de la splénomégalie, un souffle cardiaque et une hyperglobulie excessive et permanente.

Si la cyanose faisait penser au premier abord à une cardiopathie congénitale, son apparition tardive, la participation du malade à la guerre de 1870, éliminaient la possibilité d'une telle lésion, qui ne serait pas restée cliniquement latente jusqu'à l'âge de 40 ans, étant donnée la vie si active du sujet. Le souffle avait été reconnu anorganique, comme Potain l'avait décrit. La splénomégalie et l'hépatomégalie, ne semblaient pas avoir une origine bien définie. La « Polyglobulie excessive et constante » avait tout particulièrement attiré l'attention de Vaquez.

En 1895, l'autopsie du sujet confirmait l'absence de toute lésion cardiaque ou d'autres organes pouvant donner une lumière sur l'étiologie de l'érythémie qui nous reste toujours inconnue.

Depuis les nombreux travaux de Widal et Rendu, Moutard Martin et Lefas Cobot, d'Osler et Turk, Vaquez et Laubry, Lutembacher, Parkes et Weber, sur l'érythémie, contribuèrent à sa mise au point anato-mo-clinique.

De nombreux agents thérapeutiques furent tour à tour proposés, chacun ayant à son actif des succès et des échecs. Parmi eux, la Phénylhydrazine semble avoir conservé son efficacité.

Dans ce travail, destiné à l'analyse d'un cas de maladie de Vaquez guérie par la Phénylhydrazine, nous nous proposons d'étudier :

- 1° La maladie de Vaquez et son autonomie clinique.
- 2° Les grands signes des formes typiques qui permettent de poser son diagnostic.

3° Les formes cliniques ainsi qu'un aperçu très rapide des éléments de leur différenciation.

4° Pathologie. Étiologie. Anatomie-pathologique. Complications.

5° Aperçu général et rapide des différents agents thérapeutiques. Étude pharmacologique sommaire de la Phénylhydrazine.

6° Muni de ces éléments, nous nous efforcrons de mettre en valeur leur rapport avec ce cas particulier.

I. — MALADIE DE VAQUEZ ET SON AUTONOMIE CLINIQUE

L'érythrémie essentielle, telle que Vaquez l'a décrite, est l'une des rares maladies dont l'autonomie clinique ait résisté à l'épreuve du temps. En effet, si variées que soient les formes cliniques signalées, la forme type caractérisée par l'érythroïde, la polyglobulie, la splénomégalie, représente toujours un prototype permettant de poser le diagnostic en toutes circonstances.

Bien entendu, parallèlement aux progrès incessants de la médecine et de l'extension de plus en plus croissante des épreuves de laboratoire, toute une série de signes ont enrichi sa nosographie, de sorte qu'actuellement, le diagnostic positif de l'érythrémie doit s'appuyer sur tout un cortège de symptômes qui peuvent être considérés comme l'expression analytique de la description clinique de Vaquez.

II. — LES GRANDS SIGNES DES FORMES TYPIQUES QUI PERMETTENT DE POSER SON DIAGNOSTIC

Trois symptômes dominent pratiquement le tableau clinique : l'*érythémie*, la *polyglobulie*, la *splénomégalie*. A ces trois symptômes que nous passerons rapidement en revue, on en associe classiquement d'autres que nous nous contenterons d'énumérer, sans cependant négliger de noter l'importance particulière accordées à certaines d'entre elles.

1° L'ÉRYTHRÉMIE, symptôme capital, caractérisé par la coloration des téguments et des muqueuses, allant du rouge pourpre au rouge bleuâtre plus ou moins foncé, à topographie élective au niveau des régions riches en vascularisation et à peau fine :

Face : donnant au malade l'aspect enluminé.

Oreilles.

Extrémités des membres.

Muqueuses de la bouche,

— du pharynx,

— des lèvres,

— de la langue, caractérisée par une rou-

geur veineuse prédominante à la pointe et sur les bords, avec des papilles saillantes.

- conjonctives reflétant la dilatation des
- veines de l'œil.

L'érythrémie, est en plus, soumise à des variations conditionnées par des poussées vaso-motrices, accompagnées de dilatations veineuses. Quant au reste des téguments, l'érythroze laisse généralement indemne : le cou, le ventre, les bras et la partie supérieure des cuisses, cependant elle peut dans certains cas se généraliser, mais toujours avec une intensité notablement moins accusée.

2° LA POLYGLOBULIE, symptôme sans lequel le diagnostic ne serait jamais posé, consiste dans l'augmentation concomitante du nombre des hématies et de la masse sanguine. En effet, le chiffre globulaire de 4.500.000 à 5.000.000 par mm. 3, ne peut être considéré comme physiologiquement normal, que si tous les facteurs biologiques ayant servi de base à son évaluation sont à leur tour normaux. Si donc par une cause pathologique quelconque : déshydratation intense (choléra, vomissement incoercible de la grossesse, sueurs profuses), chasse sanguine des réservoirs tels que la rate, le volume total du sang subit une diminution notable, sa densité sera inévitablement augmentée, ce qui entraînera une élévation du nombre des hématies par mm. 3 d'où :

1° L'importance de certains signes tels que : la

dilatation des veines superficielles, des vaisseaux du fond de l'œil, décelant précisément l'augmentation du volume total de la masse sanguine.

2° La nécessité d'éliminer certaines polyglobulies non érythrémiqnes, telles que la polyglobulie survenant au cours de l'anoxémie ou faisant suite à une destruction globulaire de cause toxique, ou enfin la polyglobulie dite des altitudes, dans laquelle le nombre d'hématies peut atteindre 6 à 7.000.000.

Ainsi définie, la polyglobulie présente, en outre, des caractères relevant du laboratoire.

1° *Le nombre* se chiffre entre 6.000.000 et 14.000.000 mais des cas à chiffre globulaire extrême sont assez rares. Achard, dans une étude générale sur l'érythrémie, ne cite que quelques cas où le chiffre globulaire dépasse la limite moyenne de 6, 7, 8.000.000 :

Arlowski	1903.....	11.560.000
K. Winter	1908.....	11.700.000
Umber	1909.....	11.960.000
Ritchie	1912.....	12.000.000
Achard	1933.....	9.400.000

2° *Morphologie.* — Les hématies sont d'aspect normal, on n'a généralement constaté ni anisocytose, ni poikilocytose, ni réticulocytose, ni polychromatophilie, ni augmentation du diamètre globulaire. Cependant, certaines de ces altérations ont pu être observées et attribuées, soit à l'atteinte portée à la longue par l'érythrémie aux organes hématopoïétiques, soit à des complications secondaires dues à une réaction profonde de

la moelle osseuse, comme en témoigne l'hyperplasie généralisée à tous ses éléments.

3° *Evolution.* — Le chiffre globulaire croît progressivement, son augmentation est soumise à certaines variations corrélatives à l'érythrose et à la splénomégalie, d'où la nécessité :

a) d'examiner dans les mêmes conditions le sang capillaire, veineux, artériel de plusieurs territoires. Pavot (*Journal de Médecine de Lyon*, n° 361, janvier 1935) relate le bien fondé de cette variation, d'un territoire à l'autre, du nombre des hématies chez le même sujet et dans les mêmes conditions.

	Gl. rouges	Gl. blancs
A. l'oreille	8.990.000	9.920
Au doigt	8.680.000	7.440
Au bassin.....	8.742.000	10.540
Au pied	7.998.000	9.300

—b) répéter ces examens afin d'éliminer les causes d'erreur.

c) compléter ces examens par un dosage de l'hémoglobine dont l'élévation du taux révélera l'augmentation du volume total de la masse sanguine.

3° LA SPLÉNOMÉGALIE. — La rate, organe central, donnant souvent le premier signal d'alarme au cours des affections sanguines, est généralement augmentée de volume d'une façon assez précoce, de sorte qu'avec l'érythrose, la splénomégalie forme une dualité symptomatique éveillant chez le médecin l'idée d'une érythrémie.

Cette splénomégalie a pour caractères :

1° *Volume*. — Dépasse sensiblement le rebord costal dans les cas modérés.

Peut atteindre l'ombilic et descendre jusqu'à la fosse iliaque dans les formes sérieuses.

2° *Forme*. — Généralement informe, quelques fois bosselée.

3° *Consistance*. — Normale au début, peut à la longue présenter une certaine induration.

4° *Evolution*. — Intimement liée à la marche lente et progressive de la polyglobulie qui peut subir des variations d'un examen à l'autre. Dans certains cas, une sclérose associée ou secondaire survient au cours de l'érythrémie prolongée, provoquant une splénomégalie stationnaire.

A côté de ces trois grands signes primordiaux, il en existe, avons-nous dit d'autres, que nous allons citer par ordre d'importance.

Les douleurs. — Les phénomènes douloureux, parfois assez intenses, avaient attiré l'attention de Vaquez et de Laubry. Siégeant aux extrémités et s'irradiant au reste du membre, peuvent dans certains cas prendre l'aspect de « véritables éclairs névralgiques et fulgurants », soit la forme de « grandes névralgies ou d'arthrologies très pénibles ».

ETUDE ÉMATOLOGIQUE.

1° La résistance globulaire est pratiquement normale.

2° Il existe toujours un certain degré de leucocytose qui vu l'augmentation du volume total de la masse sanguine, peut être considéré dans des cas modérés, comme un phénomène physiologique. Dans cette leucocytose associée souvent à de la polynucléose, aussi bien éosinophile que neutrophile, le nombre des globules blancs oscille entre 10.000 et 12.000. On a cependant observé des cas où le nombre des globules blancs oscillait entre 20.000 et 30.000. Dans le cas de Weintraud et Cautley, relaté par Laubry, la leucocytose atteignait 54.000 à 91.000.

3° *Plaquettes.* — L'attention des auteurs n'a généralement pas été longtemps arrêtée par l'étude des plaquettes dans l'érythrémie, en raison de l'absence visible d'une corrélation entre la variabilité de leur nombre et de l'évolution de la maladie.

4° *Hémoglobine.* — L'augmentation de son taux de 125 à 150 % dans les cas moyens, et de 200 à 240 % dans les cas à chiffre globulaire dépassant 12.000.000, s'explique par le fait, que dans l'érythrémie, il existe une véritable pléthore sanguine et qu'en plus les éléments figurés conservent leur intégrité bio-chimique.

5° *Viscosité. Sédimentation. Résidus secs.* — L'augmentation de ces trois facteurs s'explique par l'élévation du chiffre globulaire.

6° *Densité.* — Son augmentation : 1.072 à 1.083 au lieu de 1.068 est également consécutive à l'hyperglobulie.

III. — LES FORMES CLINIQUES

Les formes signalées aussi bien dans les traités classiques que dans les articles publiés sur l'érythrémie, sont assez nombreuses, mais certaines d'entre elles ne sont en réalité que des formes soit atténuées, soit caractérisées par l'atténuation très marquée d'un des éléments primordiaux de la maladie de Vaquez.

1° *Formes frustes*, dans lesquelles la polyglobulie est modérée, 6.000.000.

2° *Forme sans splénomégalie*, accompagnée d'hypertension artérielle.

3° *Forme congénitale précoce*, caractérisée par la précocité de l'érythroïdémie qui peut subir une altération provisoire, allant même jusqu'à la disparition, pour réapparaître à l'occasion d'une modification fonctionnelle profonde des glandes endocrines.

4° *Maladie de Giesbøke ou polycytémie hypertensive de Giesbøke*, qui en réalité n'est que la maladie de Vaquez, où l'un des éléments de la triade symptomatique : splénomégalie est remplacé par l'hypertension artérielle.

5° *Forme de passage*, maladie de Blumenthal : érythrémie subleucémique où, à la polyglobulie sont associés des signes leucémiques plus ou moins importants.

IV. — PATHOGENIE

Reste encore pratiquement obscure, on a cependant des raisons de mettre en cause l'hyperactivité érythroblastique de la moëlle osseuse.

Les théories relatant la stase, la durabilité plus grande des hématies, la diminution de la capacité de fixation de l'oxygène, sont actuellement abandonnées.

Quant à l'hyperactivité érythroblastique de la moëlle osseuse, elle est basée sur :

1° L'aspect caractéristique de la moëlle, à la biopsie, aussi bien qu'à l'autopsie.

2° La présence quoique en très petit nombre, d'éléments jeunes des séries rouges et blanches. En effet, la présence de ces éléments lancés comme des avant-gardes dans le sang, reflète une participation intime de la moëlle osseuse dans le processus morbide de l'érythrémie.

Mais à quoi peut-on attribuer cette hyperactivité érythroblastique? Pour Morris, Schiff, Fulger, à l'excès de la maturation des hématies, excès dû à la présence d'une substance dite « addisine » fournie par l'estomac. Perznikof, Foot et Bethea, évoquent l'anoxémie médullaire, provenant de l'épaississement des parois des capillaires et des artériolles.

ETIOLOGIE.

Malgré les nombreuses recherches n'est pas encore déterminée.

La syphilis, la tuberculose, le paludisme, l'ecchinococcose splénique, les lésions des capsules surrénales, les altérations des glandes endocrines, ont été tour à tour mis en cause, mais le rôle étiologique d'aucune de ces affections n'a pu être définitivement établi.

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE.

La lésion macroscopique et microscopique de la moelle osseuse est certaine, et suffisamment fréquente pour pouvoir être considérée comme l'élément anatomopathologique caractéristique de l'érythrémie.

Vaquez avait déjà remarqué à l'autopsie de son premier malade, macroscopiquement, une transformation rouge de toute la moelle osseuse, et une hyperplasie de tous ses éléments, avec réaction leucoblastique et érythroblastique.

Rate. — Pratiquement, à part l'augmentation de son volume, due à la pléthore sanguine, elle ne montre aucune modification histo-pathologique importante.

COMPLICATIONS.

Les plus fréquentes sont dûes à des thromboses qui créent des hémorragies, des ramollissements cérébraux. Certaines complications d'ordre hématologiques telle que l'anémie grave, ont été considérées par la majorité des auteurs comme syndrome associé.

V. — APERÇU GENERAL ET RAPIDE DES DIFFERENTS AGENTS THERAPEUTIQUES. ETUDE PHARMACOLOGIQUE SOMMAIRE DE LA PHENYLHYDRASINE

Comme dans toute maladie à pathogénie et à étiologie indéterminées, différents agents thérapeutiques ont été tour à tour proposés contre l'érythémie. Certains d'entre eux, n'ayant montré aucune efficacité sont définitivement abandonnés, tels : la quinine, l'arsenic, l'iodothyridine, l'extrait d'hypophyse. Certains autres : la radiothérapie, la radiumthérapie, le benzol, le chlorhydrate de Phénylhydrazine, ont conservé leur rang dans l'arsenal thérapeutique, mais seule cette dernière, semble répondre actuellement de la façon la plus satisfaisante aux résultats espérés. Son étude fera donc l'objet principal de ce chapitre.

LA RADIOTHERAPIE.

La présence constante de la splénomégalie, dans l'érythémie, avait éveillé chez certains auteurs l'idée d'une hyperactivité érythroblastique d'origine splénique, et, incité en conséquence la radiothérapie localisée à la rate. Mais aucun résultat efficace n'a pu être enregistré.

1° Ludin, se basant sur l'hyperplasie de tous les éléments de la moelle osseuse, avec réaction leucoblastique et érythroblastique, préconisa d'exposer en même temps que la rate les épiphyses à des irradiations fortes. Des succès aussi bien que des échecs furent constatés.

À de fortes irradiations localisées furent substituées des irradiations totales du corps. En France, Marchal et ses collaborateurs, pratiquèrent cette méthode, mais comme dans tout traitement d'institution récente, les résultats ne sont pas encore définitivement établis.

Certains auteurs attribuèrent l'érythremie à la déficience ou à l'absence d'une hormone hypothétique sécrétée par la rate, hormone chargée par son pouvoir hémolysant de maintenir au niveau physiologique optima, le nombre des hématies. La véracité d'une telle hypothèse, aurait non seulement donné naissance à un traitement radical de l'érythémie, semblable à celui de l'insuline dans le diabète, mais aurait même projeté une certaine lumière sur la pathogénie de la maladie de Vaquez. On sait qu'une hormone ne peut être biologiquement considérée comme existante que si l'on parvient :

1° À supprimer la ou les fonctions qui lui sont attribuées, par l'ablation ou la destruction de son organe sécréteur. Exemple : la surrénalectomie, déclenche expérimentalement chez les animaux des perturbations dues à l'absence d'hormones surrénales : baisse de la tension artérielle, asthénie, etc.

2° À réparer ces troubles endocriniens par l'admi-

nistration de l'hormone secrétée par l'organe extirpé ou détruit. Exemple : l'extrait d'ovaire si efficace dans les insuffisances ovariennes.

Tout en accordant à la rate un certain rôle hémoly-sant, on n'a pas encore pu isoler une hormone splé-nique biologiquement déterminée, à laquelle on pour-rait attribuer ce pouvoir.

Certains auteurs, Blumenthal (abaissement du chif-fre globulaire de 11.500.000 à 7.000.000; Achard, abais-sement du chiffre globulaire de 9.000.000 à 4.500.000) ont cependant réussi à agir favorablement par les extraits de rate sur l'érythémie. D'autres, plus nom-breux, P. E. Weil, Villanova, etc. n'ont obtenu aucun résultat.

LE BENZOL.

A été également employé pour sa propriété hémoly-tique, mais vu sa grande nocivité, il ne doit être pres-crit qu'avec beaucoup de circonspection et surtout contrôlé par de fréquents examens du sang.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE SOMMAIRE DE LA PHÉNYLHYDRAZINE

La Phénylhydrazine, substance toxique, de composition chimique voisine de l'antipyrine, ne restant liquide qu'à température assez basse (point de fusion 17°) cristallise facilement; s'oxyde et brunit à l'air libre.

Parmi les sels qu'elle donne comme base monovalente en se combinant aux acides, nous ne retiendrons que le chorhydrate de phénylhydrazine, employé pour son pouvoir déglobulisant contre l'érythémie.

Eppingler et Kloss en 1918, inspirés des travaux de Hopp-Seyler et George, en 1884, sur l'action hémolytante des dérivés hydraziniques, eurent l'audace de prescrire la phénylhydrazine en solution à 5 %, contre la maladie de Vaquez. Cette substance, éminemment toxique du fait de son passage à l'état de trace au cours de la fabrication de la *pyridine* (antipyrétique employé longtemps en Allemagne) avait donné lieu à des accidents toxiques parfois graves, ictère hémolytique, anémie aigüe, etc.

L'action toxique de la phénylhydrazine semble s'exercer essentiellement sur le foie et le sang. Stras-

burger et Tachenberg en 1921, par l'emploi de fortes doses thérapeutiques, eurent l'occasion de constater de l'ictère ainsi que de l'anémie grave.

Fiessinger et Mme Laure (1931-1932) au cours de leur étude expérimentale et anatomo-pathologique, provoquèrent de l'ictère par intoxication forte. Le foie présentait une dégénérescence graisseuse, une atrophie de son parenchyme avec surcharge graisseuse.

A. Kob attribuait l'ictère uniquement à l'hémolys d'après lui la cellule de Kupffer ne fait que fixer le pigment libéré par la destruction des hématies.

De l'ensemble de ces études expérimentales, dont l'analyse et la critique sortent du cadre de ce travail, nous devons tirer une conclusion d'ordre pratique : la grande sensibilité du foie à l'intoxication par la phénylhydrazine, d'où la nécessité absolue :

1° De faire un bilan hépatique avant l'administration de la phénylhydrazine.

2° D'une surveillance rigoureuse, afin de déceler à temps la souffrance hépatique.

La toxicité pour le sang de la phénylhydrazine est à l'origine même de son introduction dans l'arsenal thérapeutique. En effet Hopp-Seyler avait remarqué la destruction des globules rouges et l'altération de l'hémoglobine par injection de la phénylhydrazine.

L'influence des doses fut précisée par Giffin et Allen. Chez le lapin Immg. par kilo, administré pendant trois jours consécutifs détruit 3.800.000 globules rouges par mm³. Chez l'homme ce chiffre peut atteindre 4.750.000.

Fiessinger et Mme Laur, constatèrent également que la destruction globulaire donne lieu à des réactions qui reflètent la reviviscence médullaire, telle l'apparition des réticulocytes.

Or, l'administration thérapeutique, a pour but une destruction globulaire ne devant, en aucun cas, ramener le nombre des hématies au-dessous de 5.000.000 ou 4.500.000, car, dépassée cette limite on ne fait, en somme, que substituer une maladie à une autre, qui dans certains cas peut être tout aussi grave.

Exemple : les essais de Strasburger et Taschenberg (1921) qui pratiqués à fortes doses, aboutirent à l'ictère et à l'anémie grave.

Afin d'échapper à un tel excès, il est recommandé de surveiller rigoureusement, « le microscope à la main », la chute du chiffre globulaire, par la numération répétée du nombre des hématies. Tenir compte, également, de l'apparition qualitative et quantitative des éléments jeunes qui reflètent par leur présence, plus ou moins abondante, les réactions profondes de la moelle osseuse.

A côté du foie et du sang, le rein paraît être accessoirement sensible à la phénylhydrazine, d'où l'utilité de faire un bilan rénal et de surveiller certains troubles urinaires qui peuvent survenir (albuminurie, hématurie).

A la lumière de ces études expérimentales et de nombreuses observations relatives au traitement de l'érythrémie, nous essaierons de formuler en quelques mots, les préceptes à suivre au cours de l'administration de la phénylhydrazine.

1^o Faire un bilan hépathique, ne pas négliger d'interroger les malades sur leurs antécédents pathologiques, tenir compte des maladies qui peuvent donner naissance à des lésions hépathiques insidieuses : syphilis, paludisme, amibiase, intoxication phosphorée, alcoolisme, etc.

2^o Faire un bilan rénal.

3^o Commencer par 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par jour, selon le poids du malade et l'intensité du chiffre globulaire. Au quatrième jour, examen du sang. Si la destruction des hématies n'est pas déclenchée, augmenter la dose initiale de 0,05 pendant quatre jours. En principe, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 0 gr. 25, ni 3 grammes pour la cure totale. Se rappeler que, dès la première chute globulaire due à l'efficacité du traitement, apparaît une leucocytose caractérisée par *l'élévation brusque du nombre des globules blancs*; élévation d'autant plus marquée que l'hémolyse sera plus importante.

La chute efficace du nombre des hématies suit généralement cette leucocytose.

A ce traitement de base, on peut, selon les cas, prescrire des médications adjuvantes : saignées répétées, régime riche en graisses, administration de bicarbonate de soude.

4^o Ne jamais négliger l'examen répété du sang qui doit servir de guide à la conduite du traitement.

5^o Compléter le traitement d'attaque par un traite-

ment d'entretien 0 gr. 15 à 0 gr. 20, deux fois par semaine. Ce traitement peut être suivi pendant des mois et même des années, à condition de surveiller son application.

ANALYSE D'UN CAS D'ERYTHREMIE

Nous basant sur ce rappel sommaire des symptômes cliniques et hématologiques de l'érythémie, nous allons passer à présent à l'analyse d'un cas riche en éléments symptomatiques, à la faveur duquel nous pourrions tirer des conclusions d'ordre pratique :

Mme X., couturière, âgée de 68 ans, a consulté en décembre 1935 pour des troubles oculaires :

Injection des conjonctives.

Mouches volantes devant les yeux.

C'est là que l'on apprend, que depuis le milieu de 1934, la malade avait déjà constaté des symptômes d'ordre circulatoires, qui consistaient en une cyanose des extrémités des doigts, égale aux deux membres supérieurs.

Cyanose des lèvres.

Cyanose des pommettes.

Cyanose du nez.

La malade accuse en outre une sensation de refroidissement des extrémités.

Des fourmillements et de petites douleurs aux extrémités des membres.

Fatigues des jambes, avec sensations fréquentes d'effondrement après l'effort.

Dyspnée dès qu'elle fait un léger effort (en particulier montée des escaliers).

Quelques troubles cardiaques, surtout palpitation à l'effort.

La malade à ce moment est hypertendue : *M.X.* : 22.

Elle a été soignée : tonocardiaque et hypotenseurs, c'est alors que ne constatant pas d'amélioration, la malade consulte dans le service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu, d'où elle est dirigée vers la consultation de médecine. Aussitôt on y pratique une numération globulaire.

Le 16 décembre 1935 : Globules rouges	9.440.000
Globules blancs	8.960

On interroge la malade, on fouille ses antécédents :

1° On apprend que tous les troubles circulatoires sont apparus depuis 1934.

2° On retrouve, précédant cette période, quelques petits troubles qui avaient été attribués à l'hypertension artérielle, dont la malade se savait atteinte.

3° On apprend qu'un fibrome avait été diagnostiqué en 1920, mais non traité.

4° La ménopause est survenue en 1924 (56 ans). Auparavant les règles étaient normales.

Aucun autre antécédent à signaler. Par ailleurs l'examen révèle :

Une légère hypertension artérielle.

Cœur normal régulier.

Pas d'albumine, pas de sucre.

Les numérations successives montrent une diminution progressive des globules rouges, au fur et à mesure de la poursuite du traitement.

Le 17 février 1936, numération globulaire :

Globules rouges : 4.260.000

Globules blancs : 15.520

On arrête la Phénylhydrazine : les numérations pratiquées ensuite, montrent une légère remontée du nombre des globules rouges.

Le 12 mai 1936, numération globulaire :

Globules rouges : 5.520.000

Globules blancs : 8.800

La malade recommence à prendre 2 cachets de Phénylhydrazine :

Le 26 mai 1936, numération globulaire :

Globules rouges : 4.320.000

Globules blancs : 6.320

La malade cesse à nouveau le traitement, l'examen général montre à cette date que :

La cyanose a disparu.

La splénomégalie persiste modérément.

Le cœur est un peu irrégulier, on note quelques extrasystoles sans arythmie.

La tension est à 8-15.

Les conjonctives continuent à être injectées. Un examen oculaire complet est pratiqué ce même jour et montre :

Paupières normales.

Circulation conjonctivale avec dilatation anormale.

La circulation veineuse est normale.

Les pupilles sont égales et régulières.

L'acuité visuelle est légèrement diminuée (surtout à droite) elle est d'ailleurs expliquée par quelques opacités du cristallin.

Vision des couleurs : normale. Champ rétréci comme pour le blanc.

Tache de Mariotte élargie.

Examen du fond de l'œil :

A droite : difficulté à préciser en raison des opacités du cristallin.

A *gauche* : la rétine n'est pas spécialement hyper-témiée.

Les veines ont un calibre augmenté.

Elles sont d'aspect foncé, sans sinuosités.

Il existe un pouls veineux spontané.

Les artères sont également un peu augmentées de volume. Elles sont de couleur normale.

La tension artérielle rétinienne est de 30 mm. 3 (ce qui est un chiffre bas pour la tension artérielle diastolique humorale qui est de 8).

La papille est de couleur normale. Il n'y a pas d'œdème papillaire ni rétension péripapillaire.

EN CONCLUSION :

Hyperémie nette des conjonctives.

Veines rétinienne augmentées légèrement de volume.

Pouls veineux spontané.

Les premiers symptômes subjectifs manifestés chez la malade étaient d'ordre oculaire : « *Injection des conjonctives* », *mouches volantes devant les yeux*. L'examen ophtamologique avait décelé : une hyperémie nette des conjonctives, veines rétinienne augmentées légèrement de volume, pouls veineux spontané.

Or, nous savons que dans l'érythémie, la dilatation des veines du fond de l'œil est assez précoce, cette sensibilité particulière peut être attribuée à l'extrême finesse du réseau capillaire et du très fin diamètre des veinules, qui s'enchevêtrent dans l'édifice histologique de l'œil.

A cette dilatation veineuse était associée une légère augmentation du volume des artères, et une tension artérielle rétinienne de 30 mm³.

Si dans l'érythrémie type, la tension artérielle reste généralement sans modification, il existe cependant de nombreux cas associés à l'hypertension qui peuvent même évoluer vers des complications dues à l'artériosclérose.

D'ailleurs, nous pensons que l'on peut, par certains de ses caractères, rapprocher le cas de cette malade, de la variété d'érythrémie connue sous le nom de maladie de Giesböck, avec cette différence, que chez la dite malade, existait une splénomégalie, considérée comme absente dans la maladie de Giesböck. Mais, une sensation de refroidissement des extrémités, de fourmillements et de petites douleurs, fatigue des jambes avec sensations fréquentes d'effondrement après effort, dyspnée d'effort, palpitations, hypertension 22-8, quelques extrasystoles, constituent un ensemble de symptômes que l'on ne peut, chez cette malade, aucunement attribuer à une lésion cardio-vasculaire. La preuve en est, que d'une part, à l'examen du système cardio-vasculaire rien d'anormal n'a été décelé, et d'autre part, que les médicaments toni-cardiaques et hypotenseurs, n'avaient abouti à aucun résultat thérapeutique.

A l'opposé de ces signes d'interprétation imprécise, les symptômes de l'érythrémie, paraissent assez nets et typiques. En effet, la cyanose (1) des lèvres, du

(1) Il est à noter que dans tous les cas d'érythrémie, il est difficile de pouvoir tracer une limite précise entre une cyanose légère et une érythrose, et que ces nuances tinctoriales sont souvent difficile à déterminer.

nez, des extrémités des doigts, des pommettes. L'augmentation considérable du nombre des hématies : 9.440.000 et des globules blancs 8.960, la splénomégalie, formaient un groupe de symptômes indiscutablement en faveur de la maladie de Vaquez.

Devant ce tableau clinique, le traitement par la phénylhydrazine a été institué, comme suit :

Date	Gl. rouges	Gl. blancs	
16-12-35	9.440.000	8.960	20 cachets de 0,05
30-12-35	7.780.000	6.560	20 — — —
20-1-36	6.740.000	15.680	20 — — —
27-1-36	6.440.000	12.240	
17-2-36	4.260.000	15.520	2 cachets par se-
17-5-36	5.520.000	8.800	maine durant 2 se-
26-5-36	4.320.000	6.320	maines.

1° Une déglobulisation de 1.660.000 consécutive à l'administration de 20 cachets de 0 gr 05.

2° Au cours de cette première chute du nombre des hématies, la leucocytose-signal, dont l'apparition est le signe précurseur de la chute efficace du chiffre globulaire, est remplacée par une leucopénie.

3° Etant donné l'insuffisance des résultats attendus, une seconde administration de phénylhydrazine s'est imposée, au cours de laquelle la déglobulisation s'est poursuivie et la leucocytose-signal déclanchée.

4° Mais le nombre des hématies restant toujours élevé, une troisième série est prescrite, amenant le

chiffre globulaire à 4.260.000, accompagné d'une leucocytose de 15.520.

5° La médication est suspendue pendant trois mois. Il survient une nouvelle poussée de polyglobulie, relativement modérée, qui est combattue par un traitement de consolidation efficace, à raison de deux cachets de 0 gr. 05 par semaine, durant deux semaines.

6° Parallèlement à cette guérison hématologique, l'érythrose disparaît et la splénomégalie s'atténue très sensiblement.

CONCLUSION

La maladie de Vaquez est une entité morbide autonome dont la pathogénie reste encore obscure.

Parmi les traitements préconisés, la Phénylhydrazine semble posséder une action efficace et durable. L'emploi de ce médicament doit être accompagné de précautions et l'intensité de son action surveillée par les examens répétés du sang.

Vu : le Doyen
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
BÉNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Les travaux consacrés à l'érythrémie et à son traitement par différents agents thérapeutiques étant très nombreux, nous ne mentionnerons que ceux dont nous nous sommes particulièrement inspirés.

ACHARD. — Erythrémie. (*Journal des Praticiens*, n° 44, novembre 1933).

K. ARSLAN. — Formes pharyngées de la maladie de Vaquez. (*L'oto-rino-laring. Ital.*, année 1934, n° 2. In : *Rev. laryng.-otol.-rhinol.*, n° 5, 56^e année, mai 1935).

BARATH ET FULOP. — Rapport pathogénique de l'anémie pernicieuse et de la Polycythémia rubra. (*Klinische Wochenschrift*, 27 juillet 1935, p. 1077).

Nicolas CAMPESCO. — Sur l'évolution de l'érythrémie vers l'anémie. (Thèse Paris, 1935. Librairie L. Rodstein, 17, rue Cujas, Paris).

DERVILLE P. ET LANSAC FATTE. — L'action toxique de la phénylhydrazine (*J. de méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 10 décembre 1935).

G. DI GUGLIELMO. — L'érythrémie aigüe. (*Rev. Belge des Sciences Médic.*, Ann. 10, n° 4, avril 1938).

G. R. DORE, R. DELISCOUET, GALLEGA I. — Trois cas d'érythrémie : variabilité en chiffre globulaire; constance des troubles de la coagulabilité. (*Sté Méd. des Hôpitaux de Paris*, séance du 5 novembre 1937. In : *Bulletin et Mém. de la Sté Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 29, du 15 novembre 1937).

DUPUY, DUTEMPS, LUTEMBACHER. — Les signes ophtalmoscopiques de l'érythrémie (Maladie de Vaquez). (*Extrait des Annales d'Oculistique*, août 1912).

DULISCOUET ET DORE. — Trois cas de maladie de Vaquez. Interprétation des signes hématologiques. (*Arch. de Méd. et Pharm. Navales*, n° 1, p. 245, janvier-février-mars 1938).

N. FIESSINGER ET C. M. LAUR. — Recherches expérimentales sur l'intoxication par la phénylhydrazine. (*Sang.* 6 : 316-322, 1932).

A. FRYSMAN, A. GALEWSKI. — Un cas de maladie de Vaquez avec augmentation exceptionnellement élevée de l'homoglobine et du nombre des globules rouges, compliqué de coliques néphrétiques. (*Medycyna*, n° 9, 7 mai 1936, p. 269 (Varsovie). In : *La Presse Médicale*, n° 99, 9 décembre 1936).

GAPCEVICH. — Sur les manifestations neurologiques de la maladie de Vaquez. (*La Presse Médicale d'Egypte*, 1^{er} mars 1935, n° 371).

E. HOUCKE. — Transformation myéloïde localisée à la moëlle sternale et à la rate dans un cas d'érythrémie. (*L'Echo Médical du Nord*, n° 3, 20 janvier 1935).

T. ITOH. — Experimental study on pathogenesis of phenylhydrazin jaundice. (*Tr. jap. Path. soc.* 21, 36-40, 1931 (in Japanese) *Beitr. z. path. anat. u. 3 allg. path.*, 89; 513-528, 1932).

E. JACOBSON. — Versuch einer Behandlung des Morbus maculosus Werlhofli mit Phenylhydracinum hydrochloricum. (*Arch. f. exper.; path. u. pharmakol.* 166; 603-611, 1932).

A. LANDEAU ET J. HELD. — Remarques sur l'ictère hémolytique transitoire produit expérimentalement chez

l'homme et sur la valeur médicamenteuse de la phénylhydrazine. (*Arch. d. mal. de l'app. digestif.* 17; 384-393, avril 1927).

L. LANGERON, Mlle T. S. SENNELART. — Sur un cas de polyglobulie avec érythrémie (Maladie de Vaquez) signification réciproque de l'érythrémie et de la polyglobulie. Action de la phénylhydrazine. (*Le Sang*, n° 4, 1936. *Soc. Franç. d'Hémat.*, 5 mars 1936).

LANGERON, Mlle SENELLART. — Remarques sur quelques observations de Maladie de Vaquez. (*Journal des Sciences Médic. de Lille*, n° 51, 55^e année, 11 avril 1937).

L. LANGERON. — Erythrémie. Polyglobulie et érythrose. (*Journ. de Méd. de Lille*, n° 21, décembre année 1938, p. 379).

L. LANGERON. — Observations de Maladie de Vaquez. (*Journ. de Méd. de Lille*, 7^e année, n° 22, pp. 399-412. Décembre 1938).

A. LEMIERRE, A. LAPORTE, Jean REILLY, R. LAPLANE. — Sur un cas d'érythrémie apparue au cours d'une injection prolongée à « *Bacillus pergringens* ». (*Bull. et Mém. Sté Médicale des Hôpit. de Paris*, séance du 4 juin 1937. N° 20 du 14 juin 1937).

A. MANAI. — Les érythrémiés aiguës (contribution clinique et anatomo-pathologique). (*Arch. dello inst. bioch. Italiano*, T. V, n° 4, novembre 1933. *Presse Médic.*, 10 octobre 1934).

E. MEULENGRACHT ET SVEND PETRI. — Polycythemia rubra megalosplenica (Vaquez) ou leucose myéloïde. (*Le Sang*, n° 3, 1932, 6^e année).